

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Venetoclax (Venclyxto[®])

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.11.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	25
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	25
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	26
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	26
2.4 Referenzliste für Modul 2	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL.....	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	25
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	26

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Venetoclax und Interaktion mit humanem Bcl-2.....	9
Abbildung 2: Venetoclax ermöglicht eine zielgerichtete CLL-Behandlung durch zentrale Apoptoseinduktion	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
17p	kurzer Arm von Chromosom 17
ADCC	antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
AKT	Proteinkinase B
ALC	Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count)
Ara-A	9- β -D-Arabinofuranosyladenin
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
BAK	B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer (Bcl-2-antagonist/killer)
BAX	B-Zell-Lymphom-2-assoziertes Protein X (Bcl-2-associated x protein)
Bcl-2	B-Zell-Lymphom-2-Protein (B-cell lymphoma 2 protein)
Bcl-X _L	B-Zell-Lymphom, extra groß (B-cell lymphoma, extra large)
BCR	B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor)
BCRi	Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (B-cell receptor pathway inhibitor)
BH3	Bcl-2-Homologie-Domäne 3 (Bcl-2 homology domain 3)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CBCL	kutanes B-Zell-Lymphom (cutaneous B-cell lymphoma)
CD20	CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20) (cluster of differentiation 20)
CD40	CD40-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale) (cluster of differentiation 40)
CD5	CD5-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 5) (cluster of differentiation 5)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
CDC	komplementsystemabhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity)
CLL	chronische lymphatische Leukämie
del(17p)	Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration (half maximal effective concentration)
ERK	extrazellulär regulierte Kinase
Fc	fragment-crystallisable
FcR	Fc-Rezeptor (fragment-crystallisable receptor)
GR	Glucocorticoidrezeptor
GRE	Glucocorticoid ansprechendes Element (glucocorticoid response element)
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal inhibitory concentration)
MAPK	mitogenaktivierte Proteinkinasen
MRD	minimale Resterkrankung (minimal residual disease)
mTOR	mechanistisches Ziel von Rapamycin (mechanistic target of rapamycin)
NF-κB	am Immunglobulin-κ-Leichtketten-Verstärker aktivierter B-Zellen- angreifender Transkriptionsfaktor (nuclear factor "κ-light-chain-enhancer" of activated B-cells)
nGRE	negatives Glucocorticoid ansprechendes Element (negative glucocorticoid response element)
nM	nanomolar
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase (phosphatidylinositide 3-kinase)
PLC	Phospholipase-C

Abkürzung	Bedeutung
pM	picomolar
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure (ribonucleic acid)
ROS	reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
RR-CLL	rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie
SLL	kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (small lymphocytic lymphoma)
TLS	Tumorlysesyndrom
TP53	Gen des Tumorsuppressorproteins 53

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Venetoclax
Handelsname:	Venclyxto®
ATC-Code:	L01XX52

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12448740	EU/1/16/1138/001	10 mg	10 Filmtabletten
12448757	EU/1/16/1138/002	10 mg	14 Filmtabletten
12448763	EU/1/16/1138/003	50 mg	5 Filmtabletten
12448786	EU/1/16/1138/004	50 mg	7 Filmtabletten
12448792	EU/1/16/1138/005	100 mg	7 Filmtabletten
12448800	EU/1/16/1138/006	100 mg	14 Filmtabletten
12448817	EU/1/16/1138/007	100 mg	112 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Venetoclax (Venclyxto®) wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat (1).

Venetoclax (Venclyxto®) in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben (1).

Die CLL gehört zu den indolenten lymphoproliferativen Erkrankungen. Sie ist gekennzeichnet durch eine klonale Proliferation und Zunahme von reif wirkenden, jedoch funktionsgestörten, typischerweise CD5-Antigen (cluster of differentiation 5, CD5) positiven B-Zellen in Blut, Knochenmark, Lymphknoten und der Milz (2). Die leukämische Transformation wird durch spezifische genetische Mutationen ausgelöst, die genaue Ätiogenese ist jedoch noch ungeklärt (3, 4). Es konnte aber in 95 % aller Fälle eine Überexpression des antiapoptotischen B-Zell-Lymphom-2-Proteins (B-cell lymphoma 2 protein, Bcl-2) festgestellt werden (5-7). Die Proteine der Bcl-2-Familie sind wichtige Regulatoren des intrinsischen Apoptoseweges. Der „programmierte Zelltod“ (Apoptose) besteht aus einem extrinsischen und dem intrinsischen Signalweg. Beim extrinsischen Signalweg löst eine Liganden-Rezeptor-Interaktion Apoptose aus. Beim intrinsischen Signalweg kommt es z. B. durch Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) oder durch Zellzyklusarrest zur vermehrten Expression des Gens des Tumorsuppressorproteins 53 (TP53). Die vermehrte TP53-Expression stellt ein wichtiges Apoptosesignal dar, welches wiederum die Synthese proapoptotischer Bcl-2 induziert. Verschiebt sich das Gleichgewicht innerhalb der Zelle hin zu proapoptotischen Proteinen,

kann die Apoptose eingeleitet werden (8). Wenn in Tumorzellen aufgrund der Überproduktion von Bcl-2 das Gleichgewicht zwischen pro- und antiapoptotischen Proteinen gestört ist, kann das Signal zur Apoptose nicht adäquat umgesetzt werden. Die Tumorzellen können also nicht wie eigentlich vorgesehen durch Apoptose entfernt werden, sondern verbleiben im Organismus (9).

Wirkmechanismus von Venetoclax

Venetoclax ist ein hochspezifischer Inhibitor von Bcl-2, der die Apoptosefähigkeit maligner Zellen wiederherstellt (1). Die Bcl-2-Familie besteht aus drei verschiedenen Gruppen: antiapoptotische Proteine, u. a. das namensgebende Bcl-2, proapoptotische Effektorproteine, wie z. B. das B-Zell-Lymphom-2-assoziierte Protein X (Bcl-2-associated x protein, BAX) und B-Zell-Lymphom-2-Antagonist/Killer (Bcl-2-antagonist/killer, BAK) sowie proapoptotische Regulatorproteine (Bcl-2-Homologie-Domäne 3 (Bcl-2 homology domain 3, BH3)-only Proteine) (10). Bei vielen Tumorarten ist die Expression von antiapoptotischem Bcl-2 stark erhöht, sodass die Apoptosefähigkeit der Tumorzellen eingeschränkt ist. Venetoclax bindet an das antiapoptotische Bcl-2, wodurch es zur Freisetzung von proapoptotischen Regulatorproteinen kommt. Diese wiederum binden an die Effektorproteine, was den Prozess der Apoptose einleitet.

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor des antiapoptotischen Bcl-2. Um mit hoher Affinität binden zu können, wurde die Struktur von Venetoclax analog zu nativen proapoptotischen Faktoren modelliert. Abbildung 1 zeigt die Strukturformel sowie das Interaktionsmodell des humanen Bcl-2 Proteins mit Venetoclax (11).

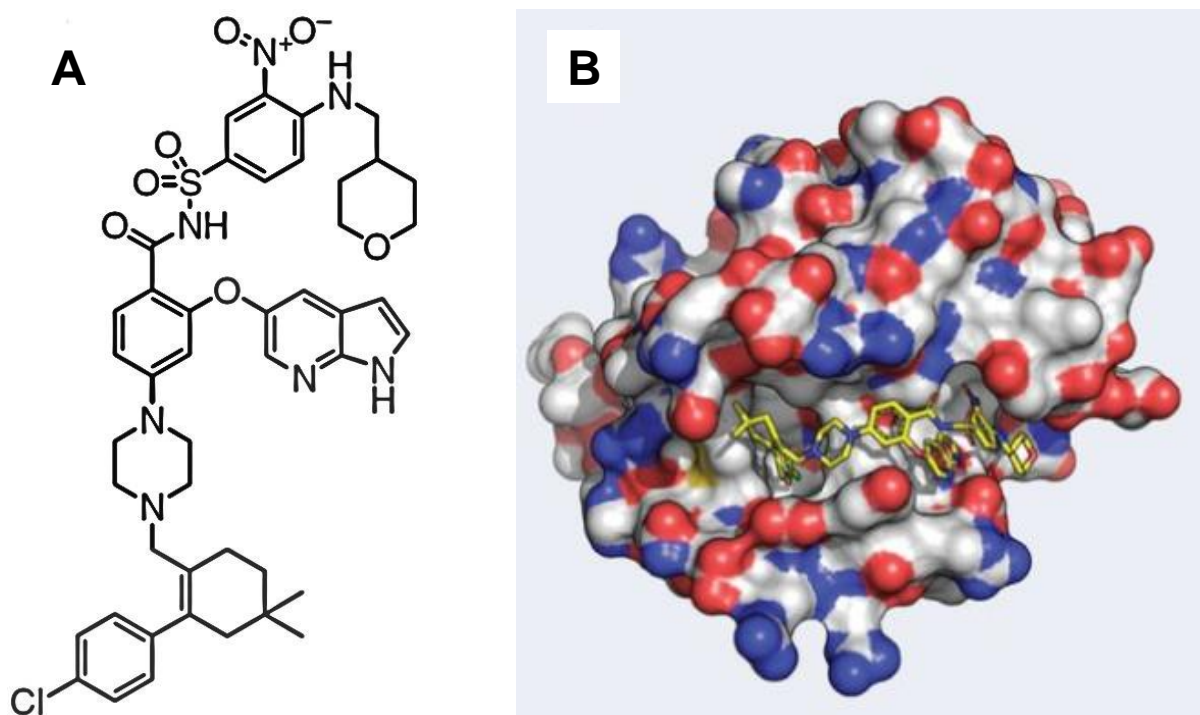


Abbildung 1: Venetoclax und Interaktion mit humanem Bcl-2

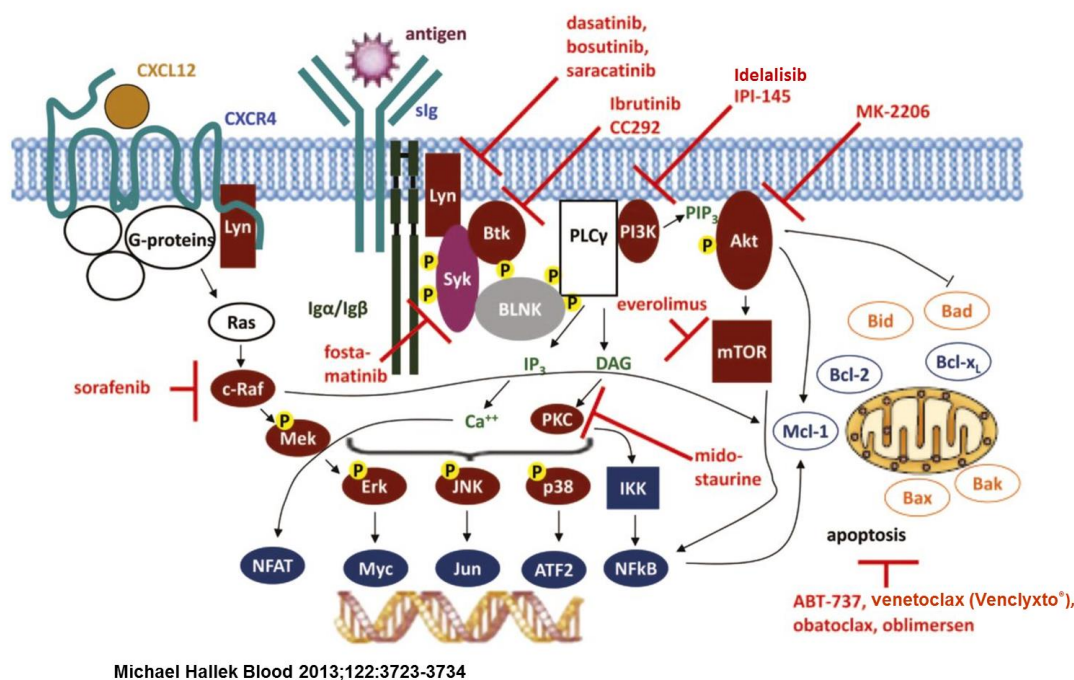
A: Strukturformel von Venetoclax. B: Interaktionsmodell des humanen Bcl-2 mit Venetoclax.

Quelle: Souers et al. 2013 (10), Croce & Reed 2016 (11)

Venetoclax wurde in umfassenden präklinischen und klinischen Studien pharmakologisch charakterisiert. Der Wirkstoff bindet mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (half maximal inhibitory concentration, IC_{50}) von 10 pM an Bcl-2 und induziert in vitro Apoptose in isolierten CLL-Zellen mit einer durchschnittlichen mittleren effektiven Konzentration (half maximal effective concentration, EC_{50}) von 3 nM (10).

Außerdem induziert Venetoclax in Bcl-2-abhängigen humanen Tumorzelllinien Apoptose, was in einer Freisetzung von Cytochrom-C, Aktivierung der Caspasen und Freisetzung von Phosphatidylserin resultiert (10). Venetoclax wurde aus dem Vorgängermolekül Navitoclax abgeleitet. Dieses Vorgängermolekül inhibiert sowohl Bcl-2 als auch das extra große B-Zell-Lymphom-Protein (B-cell lymphoma, extra large, Bcl-X_L) (12). Beim Nachfolgemolekül Venetoclax wird durch eine Modifikation der Molekülstruktur Bcl-2 selektiv gebunden.

Durch die Bindung von Venetoclax an das Bcl-2 werden an Bcl-2-gebundene proapoptotische Regulatorproteine freigesetzt, die die Apoptose initiieren, was in einem Absterben der Tumorzelle und damit in einer Antitumoraktivität resultiert (Abbildung 2) (10).



©2013 by American Society of Hematology



Abbildung 2: Venetoclax ermöglicht eine zielgerichtete CLL-Behandlung durch zentrale Apoptoseinduktion

Quelle: modifiziert nach Hallek et al. 2013 (13)

Venetoclax wirkt als BH3-Mimetikum zentral in der Apoptosekaskade am Mitochondrium (14). Zytogenetische Aberrationen wie eine Deletion des kurzen Arms von Chromosom 17 (17p-Deletion bzw. del(17p)) oder eine Mutation im TP53, sowie die Eignung für eine

Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalweges (B-cell receptor pathway inhibitor, BCRi) bzw. ein fehlendes Ansprechen darauf, beeinflussen die Prognose von Anti-CLL-Behandlungen. 8,5 % bis 13 % aller CLL-Patienten in der Erstlinie und 30 % bis 50 % aller Patienten mit einer rezidierten/refraktären CLL weisen eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation auf, was mit einer Verminderung der Aktivität von TP53 einhergeht (15-17). Eine 17p-Deletion ist mit höheren Rezidivraten (18), einer Resistenz gegenüber den meisten Standard-Chemotherapien (19), einer schnelleren Krankheitsprogression und einer verringerten Überlebenszeit assoziiert (18, 20-24).

Wirkmechanismus von Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler CD20 (cluster of differentiation 20)-Antikörper des Typ-I. Rituximab induziert die Apoptose durch Bindung an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten. Dieses Antigen wird auf Prä-B- und reifen B-Lymphozyten exprimiert und ist auf 95 % aller Zellen des Non-Hodgkin-Lymphoms vom B-Zell-Typ zu finden (25). Die Fc (fragment crystallisable)-Region von Rituximab spielt eine kritische Rolle im Auslösen der zellulären Ereignisse, die in vivo zur B-Zell-Eliminierung führen (26, 27). Der Fc-Teil kann mit einer Komplementkomponente reagieren und somit eine komplementsystemabhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity, CDC) auslösen, aber auch mit dem Fc-Rezeptor (fragment-crystallisable receptor, FcR) interagieren und eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) bewirken. Identifizierte Veränderungen, die durch Rituximab ausgelöst werden, beinhalten die Inhibition der antiapoptotischen Signalwege von p38 MAPK (mitogenaktivierte Proteinkinasen), des am Immunglobulin- κ -Leichtketten-Verstärker aktivierter B-Zellen angreifenden Transkriptionsfaktors (nuclear factor " κ -light-chain-enhancer" of activated B-cells, NF- κ B), extrazellulär regulierte Kinase (ERK) und AKT (Proteinkinase B) (28).

Synergistische Effekte von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Die meisten Chemotherapeutika üben einen Selektionsdruck auf Zielzellen aus, wodurch Zellen bevorzugt werden, die durch zufällig auftretende Mutationen – wiederum häufig im TP53 – der Wirksamkeit des Therapeutikums entgegenwirken. In der Folge vermehren sich die selektierten Zellpopulationen, und eine Therapieresistenz entsteht (29). Insbesondere Behandlungen mit alkylierenden Substanzen wurden mit dem Auftreten sekundärer akuter Leukämien und dem Auftreten von TP53-Mutationen assoziiert (30, 31). Bei der CLL kann intratumorale genetische Heterogenität zur Entwicklung von therapieresistenten Klonen führen (32). Durch eine Kombinationstherapie mit unterschiedlichen Wirkmechanismen können diese Probleme adressiert werden.

Eine solche Kombinationstherapie stellt die Behandlung mit Venetoclax und Rituximab dar. Die Vorteile einer Kombinationstherapie mit Venetoclax und Rituximab beruhen auf den im Folgenden genannten Erkenntnissen bezüglich Rituximab sowie des Wirkmechanismus von Bcl-2-Inhibitoren.

Studien an CLL-Patienten, die mit Rituximab behandelt wurden, zeigten eine Korrelation zwischen Caspase-Aktivierung und der Depletion von B-Lymphozyten. Die Wirksamkeit von Rituximab wird daher mit der Aktivierung des intrinsischen Signalweges der Apoptose in Verbindung gebracht (33). In vitro zeigten Rituximab-resistente Lymphom-Zellen im Gegensatz zu Wildtyp-Zellen eine Hochregulation von Proteinen der Bcl-2-Familie sowie einen höheren Grad der Resistenz gegenüber verschiedenen Chemotherapeutika (34). Gewebeproben von Patienten mit primär kutanem B-Zell-Lymphom (cutaneous B-cell lymphoma, CBCL), bei denen nach einer Rituximab-Therapie ein Rezidiv auftrat, wiesen – verglichen mit Proben, die vor der Therapie entnommen wurden – ebenfalls eine starke Hochregulation von Bcl-2 auf, was auf eine mögliche Verbindung zwischen den antiapoptotischen Bcl-2-Proteinen und einer Therapieresistenz hinweist (35). Diese Daten deuten auf eine synergistische Wirkung von Rituximab zusammen mit einem Bcl-2-Antagonisten hin.

Aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen des CD20-Antikörpers Rituximab und des Bcl-2-Inhibitors Venetoclax wird die Apoptose von verschiedenen Angriffspunkten ausgelöst bzw. ergänzen sich die Wirkstoffe in ihrer Wirkung über unterschiedliche Mechanismen. Rituximab induziert die Apoptose durch Bindung an das CD20-Antigen auf B-Lymphozyten. Das Fc-Fragment des CD20-Antikörpers kann immunologische Reaktionen bewirken, die eine Lyse der B-Zellen vermitteln (25). Venetoclax wiederum bindet an das antiapoptotische Bcl-2, wodurch es zur Freisetzung von proapoptotischen Regulatorproteinen kommt und letztendlich wiederum die Apoptose eingeleitet wird. Des Weiteren induziert Venetoclax in Bcl-2-abhängigen menschlichen Tumorzelllinien zahlreiche Apoptosemarker; so erfolgt z. B die Ausschüttung von Cytochrom-C, eine Aktivierung der Caspasen und die Freisetzung von Phosphatidylserin (10).

Durch die unterschiedlichen Ansatzpunkte von Venetoclax und Rituximab können auch bezüglich der BCL-2- und CD20-Expression heterogene Tumorzellen adressiert werden. So kann auch der Resistenzbildung gegenüber einem der Wirkstoffe vorgebeugt werden. Zudem kann bei CD20-negativen Tumorzellen durch Venetoclax über Bcl-2 Apoptose induziert werden. Im Falle einer Resistenzentwicklung gegenüber Rituximab, welche mit einer Hochregulation von Bcl-2 einhergehen kann (35), greift hier der Wirkmechanismus von Venetoclax. Durch die Kombination mit Rituximab kann außerdem einer Resistenzentwicklung gegenüber Venetoclax vorgebeugt werden. So zeigte eine in vitro Untersuchung an CLL-Zellen, die eine durch CD40 (cluster of differentiation 40)-Stimulation induzierte Resistenz gegenüber Venetoclax aufwiesen, dass durch eine Kombination von Venetoclax und Rituximab dieser Resistenz entgegengewirkt werden konnte (36).

Erste Ergebnisse zu der Kombination von Rituximab und Venetoclax bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL (R/R-CLL) bzw. kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (small lymphocytic lymphoma, SLL) liegen mit einer Phase-1b-Studie vor. In dieser Studie erreichte ein erheblicher Anteil an Patienten unter einer Therapie mit Venetoclax und Rituximab ein Gesamtansprechen: 51 % zeigten eine komplette Remission und 57 % waren

negativ für eine minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) im Knochenmark bei einem akzeptablem Nebenwirkungsprofil (37).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL

Im Folgenden werden zunächst andere in Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe zur Behandlung der CLL

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Bendamustin (Levact®)	L01AA09	Stickstofflostanaloga	Alkylierung der DNA
Chlorambucil (Leukeran®)	L01AA02		
Cyclophosphamid (Endoxan®)	L01AA01		
Fludarabin (Fludarabinmedac®)	L01BB05	Purinanaloga	Zytostatische Wirkung durch die Hemmung der DNA-Synthese Durch Einbau in die DNA wird Apoptose eingeleitet.
Ibrutinib (Imbruvica®)	L01XE27	Proteinkinaseinhibitoren	Inhibition der Bruton-Tyrosinkinase
Idelalisib (Zydelig®)	L01XX47	Andere antineoplastische Mittel	Inhibition der Phosphatidylinositol-3-Kinase delta (PI3Kδ)
Obinutuzumab (Gazyvaro®)	L01XC15	Monoklonale Antikörper	Glykosylierter cluster of differentiation 20 (CD20)-Antikörper CD20-Antikörper
Ofatumumab (Arzerra®)	L01XC10		
Rituximab (MabThera®)	L01XC02		
Prednisolon / Prednison (bspw. Dermosolon®)	H02AB06	Corticosteroide	Bindung an Glucocorticoidrezeptor
Venetoclax (Venclyxto®)	L01XX52	Andere antineoplastische Mittel	Inhibition des B-Zell-Lymphom-2-Proteins
Quellen: Fachinformationen (1, 25, 38-46) ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; CD20: CD20-Antigen (Gruppe immunphänotypischer Oberflächenmerkmale 20); DNA: Desoxyribonukleinsäure			

Stickstofflostanaloga

Die Wirkung aller Alkylantien – Bendamustin, Chlorambucil, Cyclophosphamid – beruht auf dem gleichen Prinzip. Die DNA-Alkylierung induziert DNA-Quervernetzungen, womit eine sterische Verformung der Doppelhelix einhergeht, die die Replikation und die Transkription der DNA behindert. Können solche DNA-Schäden nicht durch zelluläre Reparaturmechanismen korrigiert werden, führen sie zunächst zu einem Zellzyklusarrest und schließlich zur Apoptose. Die häufigste Stelle der DNA-Alkylierung ist neben der O6- und N1-Position die N7-Position von Guanin. Weitere Lokalisationen sind: N7-, N3- und N1-Position von Adenin, N3-Position von Cytosin und die O4-Position von Thymin (47). Wenn diese Schäden nicht repariert werden können, kommt es zu einer Induktion der Apoptose durch das TP53. Das TP53 ist der primäre Regulator der Apoptose (48). Der durch TP53 induzierte intrinsische Apoptoseweg ist der häufigste zum Zelltod führende Prozess, der

durch DNA-Schäden ausgelöst wird (49). Eine del(17p) bzw. TP53-Mutation ist zu Beginn der Diagnose eher selten (3 %-6 %), die Häufigkeit nimmt jedoch mit der Progression deutlich zu (10 %-15 %), besonders in der R/R-CLL (20 %-40 %) (50).

Bendamustin

Bendamustin (1H-Benzimidazol-2-butansäure, 5-[bis(2-chloroethyl)amino]-1-methyl) wurde erstmalig in den frühen 1960er-Jahren in der Deutschen Demokratischen Republik synthetisiert. Bendamustin besteht, mit einer 2-Chlorethylgruppe und einem Benzimidazol-Ring, aus zwei chemisch aktiven Gruppen. Die 2-Chlorethylgruppe alkyliert und induziert Querverbindungen bei Lipiden, DNA, Ribonukleinsäure (ribonucleic acid, RNA) und Proteinen und bewirkt Doppelstrangbrüche der DNA, was in einer Hemmung der DNA-, RNA- und Proteinsynthese resultiert und zur Apoptose führt (49). Der Benzimidazol-Ring konkurriert als Purinanalogen mit physiologischen Nucleosiden um Enzyme der Nucleotid- und DNA-Synthese und hemmt so deren Funktion. Die Störung der DNA-Synthese ist die Basis der zytostatischen Wirkung von Bendamustin (38, 51).

Chlorambucil

Obwohl Chlorambucil (4-[p-[bis(2-chloroethyl)amino]phenyl]buttersäure) schon seit den 1960er-Jahren in der Chemotherapie der CLL eingesetzt wird, ist wenig über den genauen Wirkmechanismus bekannt. Chlorambucil ist ein aromatisches Stickstofflost-Derivat, das als alkylierendes Agens wirkt. Proliferationsmodelle haben gezeigt, dass Chlorambucil auf eine Vielzahl von zellulären Strukturen wirkt. Vor allem durch eine Quervernetzung der DNA kommt es zu einer Hemmung der Replikation der DNA und nachfolgend der Zellproliferation, womit eine Verminderung der Bildung neuer maligner Zellen einhergeht (39, 52).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (N,N-bis(2-Chlorethyl)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amin-2-oxid) ist ein synthetisches Derivat des Mechlorethamins. Es ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine und zählt zu der Stickstofflost-Familie. Cyclophosphamid selbst ist ein inaktives Molekül, das hepatisch zu aktiven alkylierenden Substanzen (insbesondere Phosphoramidlost und Acrolein) transformiert wird (40). Ähnlich wie bei anderen alkylierenden Wirkstoffen besteht der Wirkmechanismus in einer Modifizierung von Lipiden, Proteinen, RNA und DNA. Hierdurch wird die DNA geschädigt, essentielle Zellvorgänge wie Stoffwechsel, Proteinsynthese und DNA-Replikation gestoppt und die Apoptose eingeleitet (40, 53, 54).

Purin/Pyrimidinanaloga und Anthracycline

Fludarabin

Fludarabin ist ein fluoriertes Purin-Analogen der antiviralen Substanz Vidarabin (Ara-A; 9-β-D-Arabinofuranosyladenin). Es unterscheidet sich von Adenin durch eine sterische Vertauschung der OH-Gruppe am C2'-Atom (Zuckerring) und durch ein Fluoratom an der Position C2 (Nucleosid). Fludarabin inhibiert die DNA-Synthese durch verschiedene

Mechanismen: Es konkurriert durch seine Homologie an der DNA-Polymerase mit physiologischen DNA-Bausteinen und stört so die DNA-Synthese. Die Ribonukleotidreduktase, ein Enzym in der Desoxy nukleotidsynthese, wird inhibiert und reduziert damit den Desoxy nukleotid-Pool. So wird das Verhältnis von Fludarabin zu physiologischen DNA-Bausteinen erhöht und die Hemmung der DNA-Synthese verstärkt. Fludarabin hemmt ferner die DNA-Primase, die für die 3'-5'-Synthese des Folgestrangs verantwortlich ist. Zudem wird Fludarabin am 3'-Ende in die DNA eingebaut und verhindert eine Elongation der DNA. Durch diese Faktoren wird die DNA-Synthese gestoppt und die Apoptose initiiert (19, 41).

Proteinkinaseinhibitoren und andere antineoplastische Mittel (Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs)

Proliferierende CLL-Zellen, die 0,1 % bis 1 % aller CLL-Klone ausmachen, sind in mikroanatomischen Strukturen lokalisiert, die Proliferationszentren oder Pseudofollikel genannt werden (55). Hier haben sie Kontakt zu akzessorischen Zellen wie Stroma- und T-Zellen, die Überlebens- und Wachstumssignale vermitteln. Interaktionen zwischen CLL-Zellen und den akzessorischen Zellen in den Proliferationszentren bestehen aus einem komplexen Signalnetzwerk, das eine zentrale Rolle für den Krankheitsverlauf spielt und einen sich selbst verstärkenden Kreislauf unterhält (55). Unter einer Vielzahl externer Stimuli in lymphatischen Geweben sind der B-Zell-Rezeptor (B-cell receptor, BCR) und dessen Signalkaskade im Zentrum des pathologischen Mechanismus (55). Die Bindung eines Liganden an den BCR induziert seine Phosphorylierung und aktiviert damit u. a. die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) und die Phosphatidylinositol-3-Kinase delta (PI3K δ). Die nachgeschaltete Signalweiterleitung ist gekennzeichnet durch einen Anstieg von zytosolischem Calcium, die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol und die Aktivierung der Phospholipase C (PLC). In der Folge werden NF- κ B, AKT, das mechanistische Ziel von Rapamycin (mechanistic target of Rapamycin, mTOR) und ERK aktiviert (56). Als Resultat werden diverse Mechanismen, wie Metabolismus, Transkription, Migration, Proliferation, Überleben und Differenzierung angeregt (57, 58).

Ibrutinib

Ibrutinib ist ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase und bildet eine kovalente Bindung mit einem Cysteinrest im aktiven Zentrum der BTK. Die BTK wird primär in hämatopoetischen Stammzellen, vor allem in B-Zellen, jedoch nicht in T- oder Plasmazellen, gebildet. Ibrutinib bindet irreversibel an die BTK, blockiert somit die Aktivierung, und die Proliferationskaskade wird unterbrochen (42, 55, 59).

Idelalisib

Idelalisib hemmt selektiv die Bindung von Adenosin-5'-triphosphat (ATP) an die katalytische Domäne der PI3K δ , wodurch die Phosphorylierung des second Messengers Phosphatidylinositol, der Serin-Threonin-Kinase AKT und mTOR inhibiert wird (43). Phosphatidylinositol-3-Kinasen (PI3K) integrieren und übermitteln Signale von diversen Oberflächenmolekülen wie dem BCR, Chemokinrezeptoren und Adhäsionsmolekülen und regulieren somit Schlüsselfunktionen wie Wachstum, Überleben und Migration. Von den Klasse-I-Phosphatidylinositol-3-Kinasen gibt es vier Isoformen: PI3K α , PI3K β , PI3K γ und PI3K δ . Während die PI3K α und PI3K β in allen Zellen exprimiert werden und die PI3K γ -Isoform in der T-Zell-Aktivierung eine wichtige Rolle spielt, ist die PI3K δ -Expression auf hämatopoetische Stammzellen beschränkt (60). Die PI3K δ aktiviert AKT und mTOR und beeinflusst diverse Mechanismen in der Zelle wie Metabolismus, Zellmigration, Proliferation, Überleben und Differenzierung (57). Idelalisib unterbricht durch die selektive Inhibition der PI3K δ die Proliferationskaskade, die vom BCR ausgeht (61).

Monoklonale Antikörper

CD20-Antikörper

CD20 ist ein Protein auf der Zelloberfläche, das auf gereiften B-Zellen und den meisten malignen B-Zellen, nicht aber auf Stamm- oder Plasmazellen, exprimiert wird. Da es von den meisten B-Zell-Tumoren exprimiert wird und CD20 nicht nach der Bindung eines Antikörpers internalisiert oder von der Plasmamembran entfernt wird, ist es eine Zielstruktur für in der Krebstherapie eingesetzten monoklonalen Antikörper wie Obinutuzumab, Ofatumumab oder Rituximab. Der an der Zelloberfläche gebundene Antikörper ermöglicht die Vermittlung des Zelltods durch das Komplementsystem (CDC) und durch die antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (ADCC) (62). Dabei entfalten die Antikörper ihre Antitumorwirkung durch mehrere Mechanismen: Neben der CDC und ADCC kann auch direkt der Zelltod der Zielzelle ausgelöst werden. Darüber hinaus konnte eine Sensibilisierung gegenüber zytotoxischen Wirkstoffen festgestellt werden (28, 62). Es existieren zwei Typen von CD20-Antikörpern: „Typ-I“ und „Typ-II“. Zwar binden beide Typen bivalent an CD20, doch formen sie unterschiedliche Komplexe mit CD20. Die verschiedenen Epitope bedingen, dass die B-Zell-Oberfläche doppelt so viele Typ-I-Antikörper wie Typ-II-Antikörper binden kann (26, 27, 63).

Typ-I-Antikörper stabilisieren CD20 auf speziellen Membranstrukturen der Zelloberfläche (Lipid Rafts). Lipid Rafts sind cholesterin- und sphingolipidreiche Membranmikrodomänen, die als Plattform für Signaltransduktion und Signaleffektoren dienen (64). Die Lokalisierung von CD20 zu den Lipid Rafts durch Typ-I-Antikörper führt zu einer stärkeren Bindung von Komplement und bewirkt so eine starke CDC. Dagegen führt diese Bindung nur in seltenen Fällen zur Apoptose. Im Gegensatz dazu stabilisieren Typ-II-Antikörper CD20 nicht in Lipid Rafts. Als Konsequenz ist eine Komplementbindung vermindert, wodurch eine geringere CDC induziert wird. Typ-II Antikörper lösen dagegen mehr ADCC und zentrale Apoptose aus (26). Rituximab und Ofatumumab sind Typ-I-Antikörper (65), während Obinutuzumab ein Typ-II-Antikörper ist (27).

Rituximab

Rituximab ist ein chimärer monoklonaler CD20-Antikörper des Typ-I. Die Fc-Region von Rituximab spielt eine kritische Rolle im Auslösen der zellulären Ereignisse, die in vivo zur B-Zell-Eliminierung führen (26, 27). Der Fc-Teil kann mit einer Komplementkomponente reagieren und somit eine CDC auslösen, aber auch mit dem Fc-Rezeptor interagieren und ADCC bewirken. Identifizierte Veränderungen, die durch Rituximab ausgelöst werden, beinhalten die Inhibition der antiapoptotischen Signalwege von p38 MAPK (mitogenaktivierte Proteinkinasen), NF- κ B, ERK und AKT (28).

Ofatumumab

Ofatumumab ist ein CD20-Antikörper des Typ-I, der an beide extrazelluläre Schleifen des CD20-Moleküls bindet. Ofatumumab löst sich nach Bindung sehr langsam wieder von CD20 und verursacht die CDC, was zu einer Lyse der Tumorzellen führt (45). Ofatumumab zeigt in der Präklinik eine höhere Aktivität als Rituximab (65, 66).

Obinutuzumab

Obinutuzumab ist ein humanisierter, glykosylierter Typ-II-Antikörper, der gegen die extrazelluläre Schleife des CD20 gerichtet ist (27, 28), jedoch eine modifizierte Gelenkregion besitzt. Diese führt im Vergleich zu Rituximab zu einer überlegenen Antigenbindung und einer gesteigerten Fähigkeit zur Induktion eines direkten Zelltodes (63). Obinutuzumab bindet durch eine optimierte Glykosylierung der Fc-Region im Vergleich zu Rituximab besser an FcR, was mit einer gesteigerten ADCC (100-mal höher als bei Rituximab und Ofatumumab) und einer höheren B-Zell-Eliminierungsrate einhergeht (27, 44, 63). Verschiedene Studien haben gezeigt, dass der durch Obinutuzumab induzierte Zelltod nicht über den klassischen intrinsischen oder extrinsischen Apoptoseweg verläuft, sondern über Aktin-Umlagerungen, Lysosomenbrüche und die Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) (63). Daher wird der durch Obinutuzumab ausgelöste Zelltod auch als „nicht apoptotischer programmierter Zelltod“ bezeichnet (67).

Corticosteroide

Prednison und dessen aktiver Metabolit Prednisolon sind synthetische, nicht fluorierte Glucocorticoide. Ein Großteil der Effekte von Glucocorticoiden beruht auf der Bindung an den Glucocorticoidrezeptor (GR). In Abwesenheit eines Liganden ist der GR als inaktiver Multiproteinkomplex im Zytoplasma lokalisiert. Glucocorticoide binden interzellulär an die Ligandendomäne des GR, wodurch eine Konformationsänderung ausgelöst wird. Der Multiproteinkomplex zerfällt, die Untereinheiten werden in den Zellkern transportiert und binden dort an Glucocorticoid ansprechende Elemente (glucocorticoid response element, GRE) der DNA, um u. a. die Transkription von Genen, die eine Immunreaktion reduzieren, hoch zu regulieren (68). Der GR kann aber auch als Repressor dienen, entweder mit einem negativen Glucocorticoid ansprechenden Element (negative glucocorticoid response element, nGRE) oder mittels DNA-unabhängiger Interaktion mit anderen Transkriptionsfaktoren (69). Der GR kann, z. B. nach Ligandenbindung, die Expression von NF- κ B unterdrücken und so proliferative Vorgänge unterbinden (68). In hämatologischen Zelllinien wurde gezeigt, dass Glucocorticoide Apoptose auslösen. Dies geschieht über die verstärkte Expression von proapoptotischen Proteinen und deregulierenden Effekten u. a. auf Stoffwechselwege, die Transkriptions- und Translationsmaschinerie und die Sauerstoffradikalkontrolle (70).

Zellen mit fehlenden oder mutierten Glucocorticoidrezeptoren können sich dem zytotoxischen Effekt von Glucocorticoiden entziehen (69). Gemäß der Leitlinienempfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) reduziert sich der Einsatz auf die Therapie von Patienten mit Autoimmunphänomenen, da in randomisierten Studien keine Verbesserung der Überlebensraten, aber eine höhere Komplikationsrate durch die Zugabe von Prednison gezeigt wurde (61).

Prednisolon

Prednisolon ist ein nicht fluoriertes Glucocorticoid. Prednisolon interagiert dosisabhängig mit dem Metabolismus fast aller Zellen und übt einen regulierenden Effekt auf das Immunsystem aus. Prednisolon hat daher eine antiphlogistische und immunsuppressive Wirkung. Die Chemotaxis und Aktivität von Immunzellen sowie die Sekretion von Mediatoren der Immunreaktionen, z. B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen, wird durch Prednisolon gehemmt (46).

Prednison

Prednison ist ein nicht fluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Behandlung. Durch seine Homologie zu den Glucocorticoiden beeinflusst Prednison dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase sowie zur Regulation des Immunsystems. In höheren Dosen wirkt Prednison antiphlogistisch und mit zeitlicher Verzögerung immunsuppressiv. Die Chemotaxis und Aktivität von Immunzellen wird inhibiert (71) und die Migration zu den proliferativen Zentren gestört (55).

Venetoclax als Monotherapie und Venetoclax in Kombination mit Rituximab im Vergleich zu anderen Anti-CLL-Therapien

Zentrale Apoptoseinduktion durch Venetoclax

Die Bcl-2-Familie steht im Zentrum der Prozesse, die am Ende des Apoptosesignalweges zum programmierten Zelltod führen. Diese Proteinfamilie besteht aus drei verschiedenen Untergruppen (10):

- antiapoptotische Proteine, u. a. das namensgebende Bcl-2,
- proapoptotische Effektorproteine wie BAX und BAK und
- proapoptotische Regulatorproteine (BH3-only Proteine).

Der Wirkmechanismus von Venetoclax beruht auf einer gezielten und direkten pharmakologischen Beeinflussung der Bcl-2-Homöostase, welche die Apoptosefähigkeit einer malignen Zelle wiederherstellt. Da Venetoclax direkt an das antiapoptotische Bcl-2 bindet, wirkt der Wirkstoff nicht am Anfang, sondern am Ende der Apoptose-Signalkaskade. Durch die Freisetzung proapoptotischer Regulatorproteine wird dann über proapoptotische Effektorproteine der Prozess der Apoptose unwiderruflich eingeleitet. Da das Wirkprinzip auf dieser zentralen Apoptoseinduktion beruht und nicht von einer Beteiligung des TP53-Signalweges abhängt, wird auch bei Lymphom-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutationen aufweisen, eine gleichbleibende Wirksamkeit von Venetoclax erwartet (14, 72).

Apoptoseinduktion und weitere Mechanismen bei anderen Anti-CLL-Wirkstoffen

Die CD20-Antikörper Rituximab, Obinutuzumab und Ofatumumab binden extrazellulär an das CD20-Molekül. Infolgedessen wird über das Komplementsystem oder über ADCC der Tod der Zielzelle ausgelöst. Vor allem Typ-II-Antikörper wie Obinutuzumab können außerdem einen direkten, nicht apoptotischen Zelltod induzieren (73). In vitro können CD20-Antikörper auch den intrinsischen Weg der Apoptose induzieren; inwieweit das in vivo für die Wirkung der Antikörper eine Rolle spielt, ist allerdings nicht abschließend geklärt (74, 75). Sowohl den CD20-Antikörpern als auch anderen Wirkstoffen ist gemein, dass sie am Beginn des intrinsischen Apoptosesignalweges wirken. Dabei spielt die erfolgreiche Signalweiterleitung über TP53 eine zentrale Rolle und führt zu einer erhöhten Verfügbarkeit von proapoptotischen Regulatorproteinen (76, 77). Verhindert oder verringert eine TP53-Mutation oder 17p-Deletion die proapoptotische Signalweiterleitung, kann daraus letztlich eine Störung der Bcl-2-Homöostase entstehen, aus der eine Einschränkung der Apoptosefähigkeit der Zelle und damit der Wirksamkeit der oben genannten Wirkstoffe folgen würde (78, 79).

Durch Alkylantien wie Bendamustin, Chlorambucil und Cyclophosphamid wird die DNA so stark beschädigt, dass die Zelle den Zellzyklus arretiert.

Das Nukleotidanalogen Fludarabin bewirkt einen Zellzyklusarrest durch Inhibition der DNA-Synthese bzw. Chromosomensegregation. Ob daraufhin eine Zelle in den programmierten Zelltod geht, wird durch das Gleichgewicht von Proliferationssignalen, dem

TP53-Status der Zelle und der Expression der verschiedenen Untergruppen der Bcl-2-Familie bestimmt (80).

Die Glucocorticoide Prednisolon und Prednison sorgen für eine reduzierte Expression von NF- κ B und eine gesteigerte Produktion von proapoptotischen Proteinen und induzieren den intrinsischen Apoptoseweg. Auch die Hemmung des BCR-Signalweges durch Ibrutinib und Idelalisib sorgt für eine reduzierte Expression von Proliferationssignalen und löst dadurch Apoptose aus (60, 81).

Venetoclax-Monotherapie als Option beim Versagen anderer Anti-CLL-Behandlungen

Die Wirksamkeit einer Chemotherapie ist nicht nur abhängig vom TP53-Status der Zelle zu Beginn der Therapie. Die meisten Chemotherapeutika üben auf Zielzellen einen Selektionsdruck aus, wodurch Zellen bevorzugt werden, die durch zufällig auftretende Mutationen – wiederum häufig im TP53 – der Wirksamkeit des Therapeutikums entgegenwirken. In der Folge vermehren sich die selektierten Zellpopulationen, und eine Therapieresistenz entsteht (29). Insbesondere Behandlungen mit alkylierenden Substanzen wurden mit dem Auftreten sekundärer akuter Leukämien und dem Auftreten von TP53-Mutationen assoziiert (30, 31). Auch in diesen Fällen ermöglicht das Wirkprinzip von Venetoclax über die direkte Apoptoseinduktion eine wirksame Anti-CLL-Behandlung.

Im Kontext der Entwicklung von Therapieresistenzen ist herauszustellen, dass bestehende, zielgerichtete Therapien mit BCRi (z. B. BTK-Inhibitor Ibrutinib und PI3K δ -Inhibitor Idelalisib) ihre Wirkung über indirekte Apoptoseinduktion vermitteln. Die Wirkung hängt dabei von einer erfolgreichen Weiterleitung über mehrstufige Signalkaskaden ab, wodurch ebenfalls ein höheres Risiko für resistenz-begründende Mutationen bestehen kann (82). Mutationen der BTK (C481S) sowie anderer Effektoren (z. B. Phospholipase-C (PLC) γ 2 (R665W)) wurden bspw. mit einer Ibrutinib-Resistenz assoziiert (83). Auch bei einem solchen Versagen einer zielgerichteten Therapie über den BCR-Signalweg kann die direkte Wirkweise von Venetoclax auf Bcl-2 die Apoptosefähigkeit der Zelle wiederherstellen und eine Apoptose direkt induzieren (14, 72).

Vorteile des Wirkmechanismus von Venetoclax als Monotherapie

Zusammengefasst sind die Vorteile einer CLL-Therapie mit Venetoclax (Monotherapie):

- eine vom TP53-Status der Zelle unabhängige Wirksamkeit,
- kein Auslösen von genetischen Aberrationen bzw. deren Selektion
- eine rasche Wirksamkeit, die eine Selektion aggressiverer Klone verhindern könnte,
- sowie tiefe Remissionen, die mit langem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert sind und die somit Therapiepausen ermöglichen könnten.

Synergistischer Wirkmechanismus von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Durch die synergistischen Effekte der Wirkmechanismen von Venetoclax und Rituximab kann die Heterogenität eines Tumors besser adressiert werden und es werden Resistenzen gegenüber einem der Wirkstoffe vorgebeugt (34). Intratumorale genetische Heterogenität kann bei der CLL zur Entwicklung von therapieresistenten Klonen führen (32).

So üben – wie bereits erwähnt – die meisten Chemotherapeutika auf Zielzellen einen Selektionsdruck aus, wodurch Zellen bevorzugt werden, die durch zufällig auftretende Mutationen der Wirksamkeit des Therapeutikums entgegenwirken. In der Folge entstehen Therapieresistenzen (29). Speziell Behandlungen mit alkylierenden Substanzen wurden mit dem Auftreten sekundärer akuter Leukämien und dem Auftreten von TP53-Mutationen assoziiert (30, 31). Des Weiteren vermitteln zielgerichtete Therapien mit BCRi (z. B. BTK-Inhibitor Ibrutinib und PI3K δ -Inhibitor Idelalisib) ihre Wirkung über dezentrale Apoptoseinduktion. So konnte eine Ibrutinib-Resistenz mit Mutationen der BTK selbst (C481S) sowie anderer Effektoren assoziiert werden (z. B. PLC γ 2 (R665W)) (83).

Das Absterben von Tumorzellen wird sowohl über apoptoseinduzierte als auch über nicht apoptoseinduzierte Mechanismen eingeleitet. Sowohl im Falle von durch Chemotherapeutika verursachten TP53-Mutationen als auch bei einem Versagen einer zielgerichteten Therapie über den BCR-Signalweg kann die direkte Wirkung von Venetoclax auf Bcl-2 die Apoptosefähigkeit der Zelle wiederherstellen und eine Apoptose direkt induzieren (14, 72). Zusätzlich werden CD20-negative Zellen durch den Wirkmechanismus von Venetoclax adressiert. Bcl-2-Inhibitor-resistente Zellen können durch den CD20-Antikörper adressiert werden. In vitro-Untersuchungen zeigten, dass einer induzierten Resistenz gegenüber Venetoclax bei CLL-Zellen durch eine Kombination von Venetoclax und Rituximab entgegengewirkt werden konnte (36).

Aufgrund der zentralen Apoptoseinduktion durch Venetoclax werden maligne Zellen rasch zum Absterben gebracht. In einer Studie zur CLL-Monotherapie mit Venetoclax wurde bei den meisten Patienten mit einer Lymphozytose bereits innerhalb von etwas mehr als einer Woche eine Reduktion der Gesamtlymphozytenanzahl (absolute lymphocyte count, ALC) um mindestens 50 % festgestellt (84). Die Zeit bis zum ersten Ansprechen lag in dieser Studie bei der Behandlung von Hochrisikopatienten mit 17p-Deletion mit Venetoclax im Bereich von unter vier Wochen (84). In einer weiteren Studie lag für CLL-Patienten, die mit Ibrutinib vorbehandelt waren, das Follow-up zum ersten Ansprechen im Median bei 2,5 Monaten (85). In der Phase-1b-Studie, in der CLL-Patienten mit der Kombination aus Venetoclax und Rituximab behandelt wurden, lag die Zeit bis zum ersten Ansprechen im Median bei 2,9 Monaten (37). Im Gegensatz dazu begünstigt die indirekte Wirkung der BCRi möglicherweise eine langsamere Reduktion der Tumorzellen und damit die Entwicklung der obengenannten Mutationen in der BCR-Signalweiterleitung und der daraus entstehenden Therapieresistenzen (59).

Durch die Kombination der Wirkstoffe Venetoclax und Rituximab wird sowohl ein schnelles als auch ein tiefes Ansprechen erreicht. In einer Phase-1b-Studie mit der

Kombinationstherapie Venetoclax und Rituximab wurden qualitativ hochwertige Remissionen erzielt (komplette Remissionen (51 % der Patienten) sowie Remissionen mit negativer MRD im Knochenmark (57 % der Patienten)). Bei der CLL-Behandlung mit BCRi hingegen wurden meist nur partielle Remissionen erreicht (37, 57, 86). Für Chemo-Immuntherapien konnte gezeigt werden, dass der MRD-Status ein Prädiktor für progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) und Gesamtüberleben (overall survival, OS) zum Zeitpunkt des Ansprechens darstellt. Daten zu Venetoclax lassen vermuten, dass hier ebenfalls ein Zusammenhang zwischen negativer MRD und Wirksamkeitsendpunkten besteht (87). Gepoolte Auswertungen von Venetoclax-Studien mit oder ohne Rituximab zeigen die Auswirkung des synergistischen Effektes der beiden Wirkstoffe auf das PFS. Es wurde geschätzt, dass die tägliche Gabe von 400 mg Venetoclax in einem mittleren PFS von 1,8 Jahren resultiert, während für die Kombination mit sechs Zyklen Rituximab das mittlere PFS auf 3,9 Jahre geschätzt wird (88).

In der Phase-1b-Studie konnte auch gezeigt werden, dass nach einem Ansprechen die Therapie unter Aufrechterhaltung der Remission für einen längeren Zeitraum abgesetzt werden konnte und kein Rezidiv auftrat (37). Das Erreichen von MRD-Negativität könnte auch die Wahrscheinlichkeit vermindern, dass sich zu Resistenzen führende Mutationen entwickeln (89).

Bezüglich der Nebenwirkungen einer Chemotherapie ist anzumerken, dass aufgrund des Wirkmechanismus der Chemotherapeutika nicht nur die Tumorzellen, sondern auch gesunde Körperzellen angegriffen werden. Bei einer zielgerichteten Therapie werden überwiegend die Tumorzellen angesprochen. Diese unterschiedlichen Wirkmechanismen wirken sich grundsätzlich auf das Nebenwirkungsprofil der verschiedenen Therapien aus.

Bei den zielgerichteten Therapien zeigt sich bezüglich der Anwendung und des Nebenwirkungsprofils folgendes Bild:

Idelalisib ist kontraindiziert bei Patienten mit einer Vorgeschichte an schwerwiegenden allergischen Reaktionen und wurde mit schwerwiegenden bzw. sogar tödlichen Nebenwirkungen wie Hepatotoxizität, schwerer Diarrhö, Kolitis, Pneumonitis und intestinaler Perforation in Verbindung gebracht. Aus diesen Gründen zeigt die Fachinformation von Idelalisib in den USA eine Black-Box-Warnung (43, 90, 91). Als Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 treten sehr häufig Infektionen, Neutropenie, Diarrhö/Kolitis und erhöhte Transaminasen auf (43).

Bei Ibrutinib treten sehr häufig Infektionen, Neutropenie und Thrombozytopenie, Kopfschmerz, Blutungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Hautausschlag, Arthralgie und Muskelspasmen sowie Fieber und periphere Ödeme auf (42). Aufgrund erhöhter Blutungsneigung wird Ibrutinib nicht in Kombination mit Antithrombozyten- oder Antikoagulationstherapien wie Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten, Vitamin-E- und Fischölpräparaten empfohlen (42).

Bei der Therapie mit Venetoclax zeigte eine gepoolte Analyse zur Sicherheit, dass der Großteil der unerwünschten Ereignisse während der ersten Monate auftrat und über die Zeit abnahm. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse vom Grad 3/4 waren Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie und Infektionen. Bei vier Patienten trat Tumorlysesyndrom (TLS) auf, bei einem Patienten waren abnormale Laborwerte zu verzeichnen, es wurde kein klinisches TLS beobachtet (92). Die Ereignisse waren gut behandelbar. In der Phase-1b-Studie mit der Kombinationstherapie Venetoclax und Rituximab zeigte sich ein vergleichbares Bild für unerwünschte Ereignisse vom Grad 3/4: Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, febrile Neutropenie und Leukopenie. Klinische TLS trat bei zwei Patienten auf, die Venetoclax mit einer Startdosis von 50 mg begannen (37).

Vorteile des Wirkmechanismus von Venetoclax in Kombination mit Rituximab

Zusammengefasst liegen die Vorteile der Kombination von Venetoclax mit Rituximab vor allem in der synergistischen proapoptotischen Wirkung:

Venetoclax stellt sehr effizient die unterdrückte Apoptosekaskade der CLL-Zellen wieder her, ebenso induziert Rituximab eine Apoptoseantwort in CLL-Zellen (14, 93). Die Kombinationstherapie kann dadurch die Heterogenität eines Tumors besser adressieren.

Die Wirkweise sowohl von Rituximab als auch von Venetoclax ist unabhängig vom TP53-Status (14). Zudem führt die Kombinationstherapie nicht zu einer Induktion therapiebedingter genetischer Aberrationen, da ihr Wirkprinzip keine strukturellen Veränderungen an Nukleinsäuren (wie etwa Alkylierungen) vornimmt (14).

Der synergistische Wirkmechanismus von Venetoclax in Kombination mit Rituximab resultiert daher in einer sehr schnellen Wirksamkeit, die zudem eine Selektion aggressiver Klone verhindern könnte. Die erreichten tiefen Remissionen sind mit einem langen progressionsfreien Überleben und auch Gesamtüberleben assoziiert und könnten zukünftig – als einzige der zielgerichteten Therapieoptionen – Therapiepausen ermöglichen (37).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Venetoclax (Venclyxto [®]) in Kombination mit Rituximab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben.	nein	31. Oktober 2018	A
Venclyxto [®] wird als Monotherapie angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL, <ul style="list-style-type: none"> • die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten, oder • die keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und bei denen sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat. 	nein	05. Dezember 2016	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. 17p: kurzer Arm von Chromosom 17; CLL: chronische lymphatische Leukämie; TP53: Tumorsuppressorprotein 53			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Venetoclax (Venclyxto[®]) entnommen (1).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen wurden der Fachinformation von Venetoclax (Venclyxto®) entnommen (1).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl durch eine händische Literatursuche als auch durch die der EU-Zulassung (EU/1/16/1138) zugrunde liegenden Dokumente von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG erreicht. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literatursuche und den vorliegenden deutschen Fachinformationen beschrieben.

Die Pharmazentralnummern wurden AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG zugeteilt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Venetoclax wurden der Fachinformation von Venetoclax (Venclyxto®) entnommen (1).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Venclyxto® 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten (Stand 10/2018) - Venetoclax. 2018.
2. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1995;333(16):1052-7.
3. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(24):15524-9.
4. Chiorazzi N, Ferrarini M. Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities. *Blood.* 2011;117(6):1781-91.
5. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 1993;82(6):1820-8.
6. Marschitz I, Tinhofer I, Hittmair A, Egle A, Kos M, Greil R. Analysis of Bcl-2 protein expression in chronic lymphocytic leukemia. A comparison of three semiquantitation techniques. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(2):219-29.
7. Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007;117(1):112-21.
8. Billard C. Apoptosis inducers in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget.* 2013;5(2):309-25.
9. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb).* 2011;3(4):279-96.
10. Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med.* 2013;19(2):202-8.
11. Croce CM, Reed JC. Finally, An Apoptosis-Targeting Therapeutic for Cancer. *Cancer Res.* 2016;76(20):5914-20.
12. Levenson JD, Phillips DC, Mitten MJ, Boghaert ER, Diaz D, Tahir SK, et al. Exploiting selective BCL-2 family inhibitors to dissect cell survival dependencies and define improved strategies for cancer therapy. *Sci Transl Med.* 2015;7(279):279ra40.
13. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood.* 2013;122(23):3723-34.

14. Anderson MA, Deng J, Seymour JF, Tam C, Kim SY, Fein J, et al. The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood*. 2016;127(25):3215-24.
15. Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:481-8.
16. Zenz T, Habe S, Denzel T, Mohr J, Winkler D, Buhler A, et al. Detailed analysis of p53 pathway defects in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): dissecting the contribution of 17p deletion, TP53 mutation, p53-p21 dysfunction, and miR34a in a prospective clinical trial. *Blood*. 2009;114(13):2589-97.
17. Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Habe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-9.
18. Zenz T, Krober A, Scherer K, Habe S, Buhler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*. 2008;112(8):3322-9.
19. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, et al. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res*. 2009;15(3):995-1004. Epub 2009/02/04.
20. Gribben JG, O'Brien S. Update on therapy of chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):544-50.
21. Veliz M, Pinilla-Ibarz J. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Control*. 2012;19(1):37-53.
22. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756-65.
23. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
24. Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M, Group EGW. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi50-4.
25. Roche Registration Limited (Roche). Fachinformation MabThera® i.v. (Stand 04/2018) - Rituximab. 2018.
26. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*. 2004;103(7):2738-43.
27. Mössner E, Brunker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393-402.
28. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol*. 2010;47(2):115-23.
29. Malcikova J, Stano-Kozubik K, Tichy B, Kantorova B, Pavlova S, Tom N, et al. Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(4):877-85.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338(21):1506-14.
31. Sturm I, Bosanquet AG, Hermann S, Güner D, Dörken B, Daniel PT. Mutation of p53 and consecutive selective drug resistance in B-CLL occurs as a consequence of prior DNA-damaging chemotherapy. *Cell Death Differ.* 2003;10(4):477-84.
32. Guieze R, Wu CJ. Genomic and epigenomic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2015;126(4):445-53.
33. Byrd JC, Kitada S, Flinn IW, Aron JL, Pearson M, Lucas D, et al. The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction. *Blood.* 2002;99(3):1038-43.
34. Rezvani AR, Maloney DG. Rituximab resistance. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011;24(2):203-16.
35. Wobser M, Voigt H, Eggert AO, Houben R, Kauczok CS, Brocker EB, et al. Bcl-2 expression in rituximab refractory cutaneous B-cell lymphoma. *Br J Cancer.* 2007;96(10):1540-3.
36. Thijssen R, Slinger E, Weller K, Geest CR, Beaumont T, van Oers MH, et al. Resistance to ABT-199 induced by microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia can be counteracted by CD20 antibodies or kinase inhibitors. *Haematologica.* 2015;100(8):e302-6.
37. Seymour JF, Ma S, Brander DM, Choi MY, Barrientos J, Davids MS, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):230-40.
38. Astellas Pharma GmbH (mundipharma). Fachinformation Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2017) - Bendamustin. 2017.
39. Aspen Pharma Trading Limited (Aspen). Fachinformation Leukeran® 2 mg Filmtabletten (Stand 03/2016) - Chlorambucil. 2016.
40. Baxter Oncology GmbH (Baxter Oncology). Fachinformation Endoxan® Lyophilisat 500 mg/1 g/2 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand 05/2015) - Cyclophosphamid. 2015.
41. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac). Fachinformation Fludarabinmedac® (Stand 03/2017) - Fludarabin. 2017.
42. Janssen-Cilag International NV (Janssen). Fachinformation IMBRUVICA® 140 mg Hartkapseln (Stand 02/2018) - Ibrutinib. 2018.
43. Gilead Sciences International Ltd (Gilead). Fachinformation Zydelig® Filmtabletten (Stand 04/2018) - Idelalisib. 2018.
44. Roche Registration Limited (Roche). Fachinformation Gazyvaro® (Stand 05/2018) - Obinutuzumab. 2018.
45. Novartis Europharm Limited (Novartis Pharma). Fachinformation Arzerra® 100 mg/1.000 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 07/2017) - Ofatumumab. 2017.
46. Dermapharm AG (Dermapharm). Fachinformation Dermosolon (Stand 10/2017) - Prednisolon. 2017.
47. Damia G, D'Incalci M. Mechanisms of resistance to alkylating agents. *Cytotechnology.* 1998;27(1-3):165-73.
48. Fridman JS, Lowe SW. Control of apoptosis by p53. *Oncogene.* 2003;22(56):9030-40.

49. Leoni LM, Hartley JA. Mechanism of action: the unique pattern of bendamustine-induced cytotoxicity. *Semin Hematol.* 2011;48 Suppl 1:S12-23.
50. Pospisilova S, Gonzalez D, Malcikova J, Trbusek M, Rossi D, Kater AP, et al. ERIC recommendations on TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2012;26(7):1458-61.
51. Chang JE, Kahl BS. Bendamustine for treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(10):1495-505.
52. Begleiter A, Mowat M, Israels LG, Johnston JB. Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: mechanism of action. *Leuk Lymphoma.* 1996;23(3-4):187-201.
53. Foley GE, Friedman OM, Drolet BP. Studies on the mechanism of action of cytoxan. Evidence of activation in vivo and in vitro. *Cancer Res.* 1961;21:57-63.
54. Hall AG, Tilby MJ. Mechanisms of action of, and modes of resistance to, alkylating agents used in the treatment of haematological malignancies. *Blood Rev.* 1992;6(3):163-73.
55. Ponader S, Chen SS, Buggy JJ, Balakrishnan K, Gandhi V, Wierda WG, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood.* 2012;119(5):1182-9.
56. ten Hacken E, Burger JA. Molecular pathways: targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia – focus on the B-cell receptor. *Clin Cancer Res.* 2014;20(3):548-56.
57. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014;370(11):997-1007.
58. Jones JA, Byrd JC. How will B-cell-receptor-targeted therapies change future CLL therapy? *Blood.* 2014;123(10):1455-60.
59. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2013;369(1):32-42.
60. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, Wierda WG, Kantarjian H, Keating MJ, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;118(13):3603-12.
61. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie - Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2017. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-lymphatische-leukaemie-ctl.pdf>. [Zugriff am: 15.10.2018]
62. Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol.* 2007;44(16):3823-37.
63. Cerquozzi S, Owen C. Clinical role of obinutuzumab in the treatment of naive patients with chronic lymphocytic leukemia. *Biologics.* 2015;9:13-22.
64. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology.* 2002;107(2):176-82.
65. Hagenbeek A, Gadeberg O, Johnson P, Pedersen LM, Walewski J, Hellmann A, et al. First clinical use of ofatumumab, a novel fully human anti-CD20 monoclonal antibody in relapsed or refractory follicular lymphoma: results of a phase 1/2 trial. *Blood.* 2008;111(12):5486-95.

66. Castillo J, Perez K. The role of ofatumumab in the treatment of chronic lymphocytic leukemia resistant to previous therapies. *J Blood Med.* 2010;1:1-8.
67. Illidge TM. Obinutuzumab (GA101) – a different anti-CD20 antibody with great expectations. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(5):543-5.
68. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax.* 2000;55(7):603-13.
69. Greenstein S, Ghias K, Krett NL, Rosen ST. Mechanisms of glucocorticoid-mediated apoptosis in hematological malignancies. *Clin Cancer Res.* 2002;8(6):1681-94.
70. Schmidt S, Rainer J, Ploner C, Presul E, Riml S, Kofler R. Glucocorticoid-induced apoptosis and glucocorticoid resistance: molecular mechanisms and clinical relevance. *Cell Death Differ.* 2004;11 Suppl 1:S45-55.
71. mibe GmbH Arzneimittel (mibe). Fachinformation Cutason® (Stand 09/2017) - Prednison. 2017.
72. Anderson MA, Tam CCS, Seymour JF, Bell A, Westerman DA, Juneja S, et al. Selective Bcl-2 Inhibition With ABT-199 Is Highly Active Against Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Irrespective Of TP53 Mutation Or Dysfunction. *Blood.* 2013;122(21):1304.
73. Honeychurch J, Alduaij W, Azizyan M, Cheadle EJ, Pelicano H, Ivanov A, et al. Antibody-induced nonapoptotic cell death in human lymphoma and leukemia cells is mediated through a novel reactive oxygen species-dependent pathway. *Blood.* 2012;119(15):3523-33.
74. Abulayha A, Bredan A, El Enshasy H, Daniels I. Rituximab: modes of action, remaining dispute and future perspective. *Future Oncol.* 2014;10(15):2481-92.
75. Lim SH, Beers SA, French RR, Johnson PW, Glennie MJ, Cragg MS. Anti-CD20 monoclonal antibodies: historical and future perspectives. *Haematologica.* 2010;95(1):135-43.
76. Zhu HJ, Liu L, Fan L, Zhang LN, Fang C, Zou ZJ, et al. The BH3-only protein Puma plays an essential role in p53-mediated apoptosis of chronic lymphocytic leukemia cells. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(12):2712-9.
77. Mackus WJ, Kater AP, Grummels A, Evers LM, Hooijbrink B, Kramer MH, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells display p53-dependent drug-induced Puma upregulation. *Leukemia.* 2005;19(3):427-34.
78. Badoux XC, Keating M, O'Brien S, Ferrajoli A, Burger JA, Faderl S, et al. Patients with Relapsed CLL and 17p Deletion by FISH Have Very Poor Survival Outcomes. *Blood.* 2009;114(22):1248.
79. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, Buhler A, Schlenk RF, Groner S, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(24):3994-4001.
80. Davids MS, Deng J, Wiestner A, Lannutti BJ, Wang L, Wu CJ, et al. Decreased mitochondrial apoptotic priming underlies stroma-mediated treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012;120(17):3501-9.
81. Davids MS, Brown JR. Ibrutinib: a first in class covalent inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Future Oncol.* 2014;10(6):957-67.
82. Woyach JA, Furman RR, Liu TM, Ozer HG, Zapatka M, Ruppert AS, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med.* 2014;370(24):2286-94.

83. Chang B, Furman R, Zapatka M, Barrientos J, Li D, Steggerda S, et al. Use of tumor genomic profiling to reveal mechanisms of resistance to the BTK inhibitor ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2013;31(15 suppl):abstr 7014.
84. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):768-78.
85. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):65-75.
86. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):311-22.
87. Thompson M, Brander D, Nabhan C, Mato A. Minimal Residual Disease in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Novel Agents: A Review. *JAMA Oncol*. 2017.
88. Freise KJ, Jones AK, Menon RM, Verdugo ME, Humerickhouse RA, Awni WM, et al. Relationship between venetoclax exposure, rituximab coadministration, and progression-free survival in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: demonstration of synergy. *Hematol Oncol*. 2016.
89. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood*. 2016;127(3):279-86.
90. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(9):647-56.
91. Gilead Sciences Inc. (Gilead Sciences). Prescribing Information ZYDELIG® (idelalisib) tablets, for oral use (Stand 09/2016). 2016.
92. Seymour JF, Davids MS, Roberts AW, Hallek M, Wierda WG, Hillmen P, et al. Safety Profile of Venetoclax Monotherapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2016;128:4395-.
93. Pedersen IM, Buhl AM, Klausen P, Geisler CH, Jurlander J. The chimeric anti-CD20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism. *Blood*. 2002;99(4):1314-9.